

PROCEDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-CARBONE  
OU CARBONE-HETEROATOME.

5           La présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile, en l'absence de ligand.

          L'invention vise notamment la création de liaison carbone-azote selon un procédé d'arylation de dérivés organiques azotés.

10

          Il existe de nombreux composés importants utilisés dans le domaine agrochimique et pharmaceutique, par exemple, les arylhydrazines qui résultent de l'arylation d'un composé nucléophile par création d'une liaison carbone - azote.

15

          Une méthode classique d'arylation consiste à mettre en œuvre la réaction d'Ullmann (Ullmann F. et Kipper H., *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2120-2126), par chauffage prolongé des réactifs à haute température, en présence de cuivre catalytique ou stœchiométrique. Les réactions sont souvent limitées à l'utilisation d'iodures d'aryle et leurs rendements sont diminués par la formation

20   compétitive des produits d'homocouplage biarylique.

          Les réactions d'arylation font intervenir un catalyseur et plusieurs types de catalyseurs ont été décrits.

25

          Le palladium a été utilisé par Buchwald et al, pour conduire notamment la réaction d'arylation d'indoles (*Org. Lett.* **2000**, 2, 1403-1406), en présence d'une base, dans le toluène à 80°C – 100°C. Généralement, les rendements sont satisfaisants mais la température réactionnelle reste cependant élevée pour ce type de catalyseur à base de palladium.

30

          Le cuivre a également été utilisé (Chiriac et al, *Rev. Roum. Chim.* **1969**, 14, 1263-1267) pour effectuer l'arylation de sels sodiques de pyrazoles par l'iodobenzène en présence d'une quantité catalytique de cuivre, sous reflux de DMF. Les conditions décrites sont très dures, la température est de 153°C et la durée de la réaction est très longue de 30 à 40 heures.

35

          Beletskaya et al (*Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5617-5622) ont proposé d'associer le palladium au cuivre dans le cas de la N-arylation du benzotriazole.

          La présence du cuivre est indispensable pour contrôler la sélectivité de la réaction. La catalyse est une catalyse de transfert de phase qui n'est pas aisée à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

Par ailleurs, on a proposé selon WO 98/00399, de faire appel à un catalyseur au nickel mais celui-ci s'avère peu efficace pour effectuer l'arylation d'hétérocycles tels que l'imidazole.

Chen et al ont également décrit (*J. Chem. RES. (S)* **2000**, 367 – 369),  
5 l'arylation d'azoles à partir de sels de diaryliodonium, en présence d'un catalyseur au cobalt, dans des conditions de transfert de phase.

Buchwald et al (*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727-7729) ont récemment mis au point une méthode d'arylation de composé nucléophiles azotés catalysée par le cuivre. Son système catalytique, composé d'un catalyseur insensible à  
10 l'air, l'iodure cuivreux et du ligand *trans*-1,2-diaminocyclohexane, permet l'arylation dans le dioxane à 110°C d'hétérocycles tels que les pyrazoles, indoles, le carbazole, le pyrrole, l'indazole, l'imidazole, la phthalazinone et le 7-azaindole.

Il ressort de l'examen de l'état de la technique que jusqu'à présent, le  
15 cuivre a toujours été associé à un ligand.

L'objectif de la présente invention est de fournir un procédé palliant aux inconvénients précités et permettant de s'adresser à un très grand nombre de composé nucléophiles.

20 Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un atome de carbone ou un hétéroatome (HE) susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison C-C ou C-HE, en présence  
25 d'un catalyseur à base de cuivre et d'une base caractérisé par le fait que la réaction a lieu en l'absence d'un ligand et dans un solvant de type nitrile.

Il a maintenant été trouvé qu'il était possible d'effectuer le couplage entre un substrat insaturé et un composé nucléophile en l'absence d'un ligand dès lors  
30 que l'on conduisait la réaction dans un solvant de type nitrile, de préférence l'acétonitrile.

Selon une première variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction d'arylation en faisant réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un composé nucléophile.

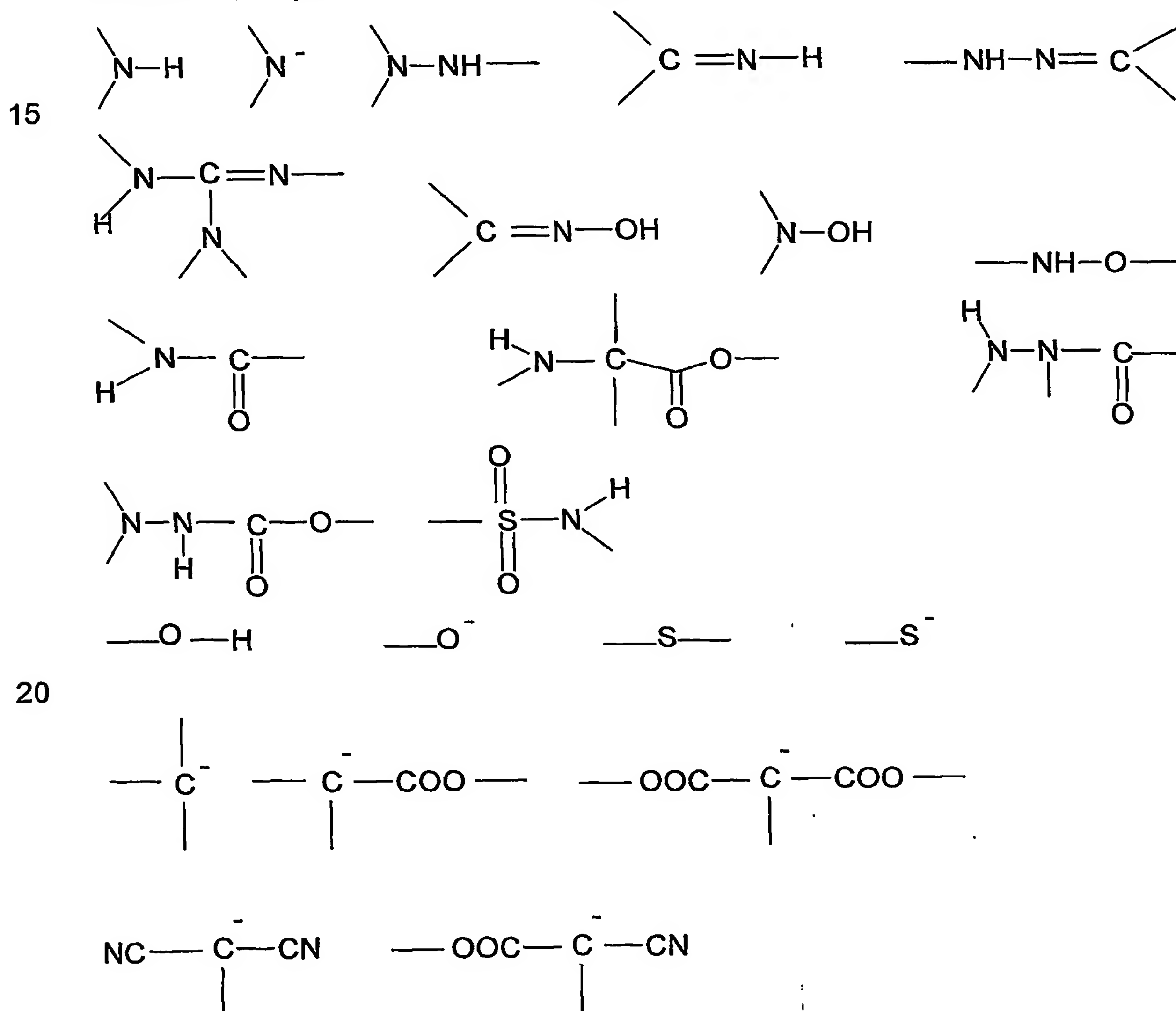
35 Selon une autre variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction de vinylation en faisant réagir respectivement un composé présentant une double liaison en position  $\alpha$  d'un groupe partant et un composé nucléophile.

Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on utilise le terme « arylation » avec une signification extensive puisque l'on envisage la mise en œuvre d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant qui est soit de type aliphatique insaturé, soit de type aromatique carbocyclique ou hétérocyclique.

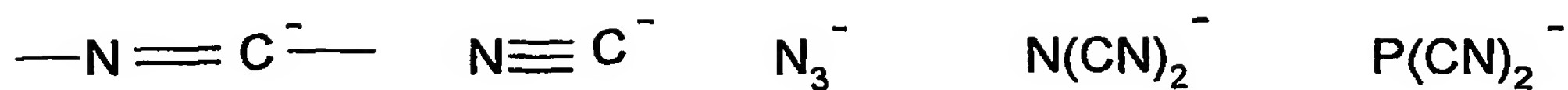
5 Par « composé nucléophile », on entend un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome porteur d'un doublet libre qui peut comprendre ou non une charge, et de préférence un atome d'azote, d'oxygène ou de phosphore ou de carbone.

10 Comme mentionné précédemment, le composé nucléophile comprend au moins un atome porteur d'un doublet libre qui peut être apporté par un groupe fonctionnel et/ou un carbanion.

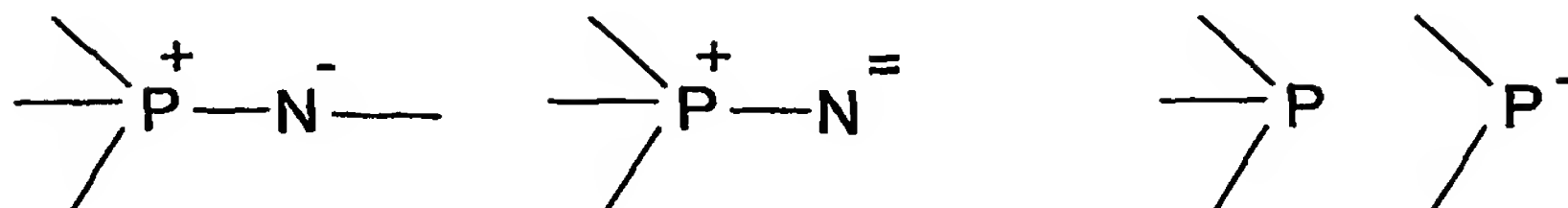
A titre de groupes fonctionnels comprenant lesdits atomes et/ou de carbanions, on peut mentionner notamment les atomes et groupes suivants :



4



5



Selon une autre variante de l'invention, le composé nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

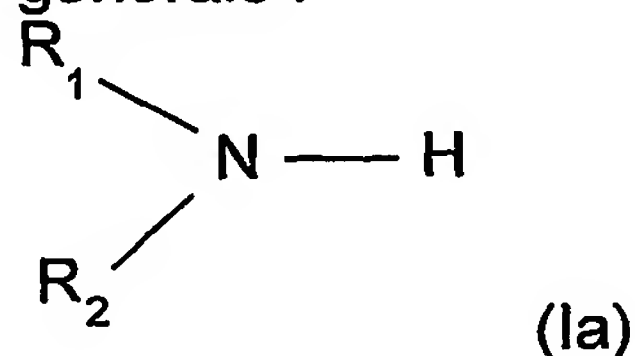
Il est à noter que lorsque le composé nucléophile comprend un groupe fonctionnel dont des exemples sont donnés ci-dessus qui porte une ou deux charges négatives, ledit composé se trouve alors sous une forme salifiée. Le contre-ion est généralement un cation métallique tel qu'un métal alcalin, de préférence le sodium, le lithium, un métal alcalino-terreux, de préférence le calcium ou le reste d'un composé organométallique tel que notamment magnésien ou zincique.

### Composés nucléophiles.

Le procédé de l'invention intéresse un nombre important de composés nucléophiles et des exemples sont donnés ci-après, à titre illustratif et sans aucun caractère limitatif.

Une première catégorie de substrats auxquels s'applique le procédé de l'invention sont les amines primaires ou secondaires et les imines.

Plus précisément, les amines primaires ou secondaires peuvent être représentées par une formule générale :



dans ladite formule (1a) :

- 5       -  $R_1$  et  $R_2$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
- au plus l'un des groupes  $R_1$  et  $R_2$  représente un atome d'hydrogène.

Dans la formule (Ia), les différents symboles peuvent prendre plus particulièrement la signification donnée ci-après.

- 10       Ainsi,  $R_1$  et  $R_2$  peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

Plus précisément,  $R_1$  et  $R_2$  représentent préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié, de préférence en  $C_1$  à  $C_{12}$ , et encore plus préférentiellement en  $C_1$  à  $C_4$ .

- 15       L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

- 20       La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène, soufre, azote ou phosphore) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment  $-CO-$ .

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants (par exemple, halogène, ester, amino ou alkyl et/ou arylphosphine) dans la mesure où ils n'interfèrent pas.

- 25       Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

- 30       Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxyle, sulfonyle etc...

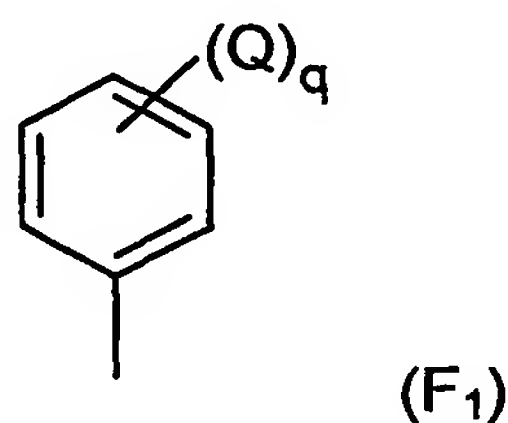
- 35       Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle, alkoxy en  $C_1$  à  $C_4$ .



Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes arylkyle de préférence en C<sub>7</sub> à C<sub>12</sub>, notamment benzyle ou phényléthyle.

5 Dans la formule générale (Ia), les groupes R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent représenter également indépendamment l'un de l'autre un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, généralement en C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>, de préférence à 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué. Comme exemples préférés de ce type de groupes, on peut citer les  
10 groupes cyclohexyle éventuellement substitués par des groupes alkyles linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les groupes R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre, un groupe hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (F<sub>1</sub>) :



dans laquelle :

- q représente un nombre entier de 0 à 5,
- Q représente un groupe choisi parmi un groupe alkyle linéaire ou ramifié,  
20 en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe alkylthio linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -NO<sub>2</sub>, un groupe -CN, un atome d'halogène, un groupe CF<sub>3</sub>.

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné aromatique polycyclique avec les cycles pouvant former  
25 entre eux des systèmes ortho- condensés, ortho- et péricondensés. On peut citer plus particulièrement un groupe naphtyle ; ledit cycle pouvant être substitué.

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné polycyclique constitué par au moins 2 carbocycles saturés et/ou insaturés ou par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est  
30 aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés. Généralement, les cycles sont en C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>, de préférence en C<sub>6</sub>. Comme exemples plus particuliers, on peut citer le groupe bornyle ou le groupe tétrahydronaphtalène.

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un  
35 groupe hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, comportant notamment 5

ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et d'oxygène ; les atomes de carbone de cet hétérocycle pouvant également être substitués.

5  $R_1$  et  $R_2$  peuvent aussi représenter un groupe hétérocyclique polycyclique défini comme étant soit un groupe constitué d'au moins deux hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés, ou soit un  
10 groupe constitué par au moins un cycle hydrocarboné aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri- condensés ; les atomes de carbone desdits cycles pouvant éventuellement être substitués.

A titre d'exemples de groupements  $R_1$  et  $R_2$  de type hétérocyclique, on peut citer entre autres, les groupes furyle, thiényle, isoxazolyle, furazanyle, isothiazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrannyle, phosphino et les  
15 groupes quinolyle, naphtyridinyle, benzopyrannyle, benzofurannyle.

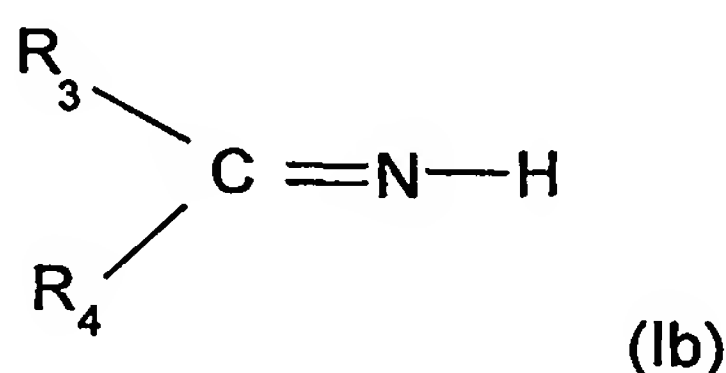
Le nombre de substituants présents sur chaque cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturation sur le cycle. Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle est aisément déterminé par l'homme du métier.

20 Les amines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ia) dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_{15}$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_{10}$ , un groupe cycloalkyle de  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_5$  ou  $C_6$ , un groupe aryle ou arylalkyle de  $C_6$  à  $C_{12}$ .

Comme exemples plus particuliers de groupes  $R_1$  et  $R_2$ , on peut mentionner  
25 les groupes alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ , phényle, benzyle ou naphtyle.

Comme exemples plus spécifiques d'amines répondant à la formule (Ia), on peut mentionner l'aniline, la N-méthylaniline, la diphénylamine, la benzylamine, la dibenzylamine.

Pour ce qui est des imines, elles peuvent être représentées par la formule  
30 suivante :



dans ladite formule :

- $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia),
- 35 - au plus l'un des groupes  $R_3$  et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène.

Les imines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (lb) dans laquelle  $R_3, R_4$ , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_{15}$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_{10}$ , un groupe cycloalkyle de  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_5$  ou  $C_6$ , un groupe aryle ou arylalkyle de  $C_6$  à  $C_{12}$ .

5 Comme exemples plus particuliers de groupes  $R_3$  et  $R_4$ , on peut mentionner les groupes alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ , phényle, benzyle ou naphthyle.

D'autres nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les oximes et les hydroxylamines.

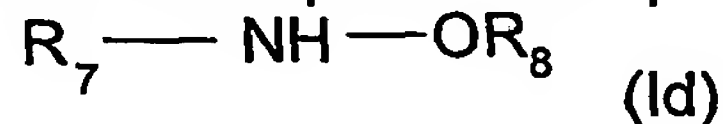
Les oximes peuvent être représentées par la formule suivante :



dans ladite formule :

- $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (la),
- au plus l'un des groupes  $R_5$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène.

15 Les hydroxylamines peuvent être représentées par la formule suivante :



dans ladite formule :

- $R_7$  a la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (la) à l'exception d'un atome d'hydrogène,
- 20 -  $R_8$  représente un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,

25 Les oximes ou hydroxylamines mises en œuvre préférentiellement répondent aux formules (lc) ou (ld) dans lesquelles  $R_5, R_6, R_7$ , représentent plus particulièrement un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_{15}$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_{10}$ , un groupe cycloalkyle de  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_5$  ou  $C_6$ , un groupe aryle ou arylalkyle de  $C_6$  à  $C_{12}$ .

30 Comme exemples plus particuliers de groupes  $R_5, R_6, R_7$ , on peut mentionner les groupes alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ , phényle, benzyle ou naphthyle.

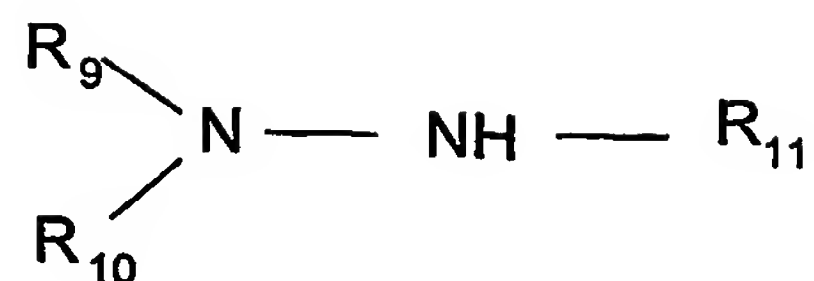
Pour ce qui est de  $R_8$ , il s'agit préférentiellement d'un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_4$  ou d'un groupe benzyle.

L'invention vise plus particulièrement les composés nucléophiles de type hydrazine.

35 Ils peuvent être symbolisés par la formule suivante :



9



(Ie)

dans ladite formule :

- $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia).
- $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur G,
- au moins l'un des groupes  $R_9$ ,  $R_{10}$  ou  $R_{11}$  n'est pas un atome d'hydrogène.
- ou encore,  $R_9$  et  $R_{10}$  peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Les hydrazines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ie) dans laquelle  $R_9$ ,  $R_{10}$ , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_{15}$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_{10}$ , un groupe cycloalkyle de  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_5$  ou  $C_6$ , un groupe aryle ou arylalkyle de  $C_6$  à  $C_{12}$ .

Comme exemples plus particuliers de groupes  $R_9$  et  $R_{10}$ , on peut mentionner les groupes alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ , phényle, benzyle ou naphthyle.

$R_9$  et  $R_{10}$  peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés ce qui signifie qu'au moins deux cycles ont deux atomes de carbone en commun. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6.  $R_9$  et  $R_{10}$  forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.

Dans la formule (Ie),  $R_{11}$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en  $C_1$  à  $C_{12}$ ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en  $C_2$  à  $C_{12}$ ; un groupe cycloalkyle de préférence en  $C_3$  à  $C_{12}$ ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en  $C_6$  à  $C_{12}$ .

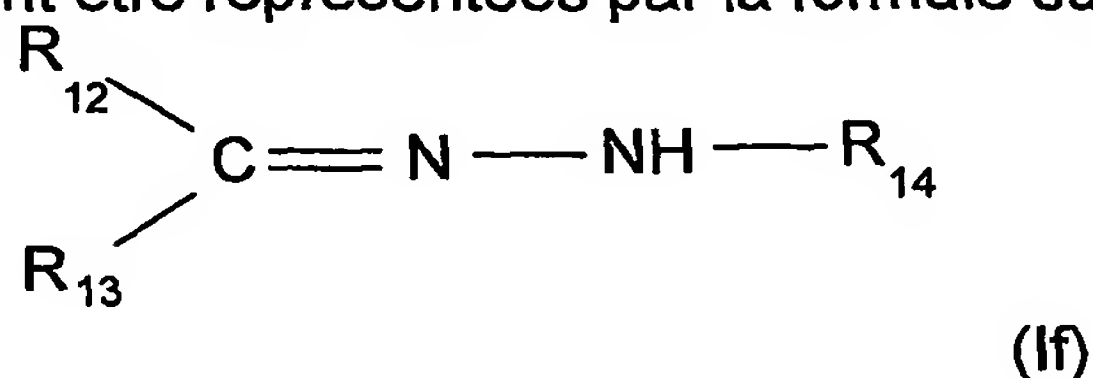
$R_{11}$  représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle  $C_1$ - $C_4$ .

Il est à noter que lorsque le substrat nucléophile comprend un groupe  $NH_2$  dont les deux atomes d'hydrogène sont susceptibles de réagir, il est possible afin d'améliorer la sélectivité de la réaction, de bloquer l'un d'eux, à l'aide d'un groupe protecteur. On fait appel aux groupes protecteurs couramment utilisés à ses fins

et l'on peut mentionner notamment les groupes de type acyle (acétyle, benzoyle), BOC (butyloxycarbonyl), CBZ (carbobenzoxo), Fmoc (trifluorométhylloxycarbonyl) ou MSOC (méthanesulfényl-2 éthoxycarbonyl).

On peut se référer à l'ouvrage de Theodora W. Greene et al, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (2<sup>ème</sup> édition) John Wiley & Sons, Inc pour conduire la protection du groupe amino ainsi que sa déprotection.

Comme autres types de substrats nucléophiles, on peut mentionner les hydrazones. Elles peuvent être représentées par la formule suivante :



10 dans ladite formule :

- $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia).
- au plus l'un des groupes  $R_{12}$  et  $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène.
- ou encore,  $R_{12}$  et  $R_{13}$  peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Les hydrazones mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (If) dans laquelle  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_{15}$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_{10}$ , un groupe cycloalkyle de  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_5$  ou  $C_6$ , un groupe aryle ou arylalkyle de  $C_6$  à  $C_{12}$ .

Comme exemples plus particuliers de groupes  $R_{12}$  et  $R_{13}$ , on peut mentionner les groupes alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ , phényle, benzyle ou naphthyle.

$R_{12}$  et  $R_{13}$  peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6.  $R_{12}$  et  $R_{13}$  forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.

Dans la formule (If),  $R_{14}$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en  $C_1$  à  $C_{12}$  ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en  $C_2$  à  $C_{12}$  ; un groupe cycloalkyle de préférence en  $C_3$  à  $C_{12}$  ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en  $C_6$  à  $C_{12}$ .

$R_{14}$  représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle  $C_1$ – $C_4$ .

L'invention vise également les composés de type amide répondant plus particulièrement à la formule (lg) :



dans ladite formule (lg),  $R_{15}$  et  $R_{16}$  ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (la).

Comme exemples de composés de formule (lg), on peut citer :  
l'oxazolidine-2-one, le benzamide, l'acétamide.

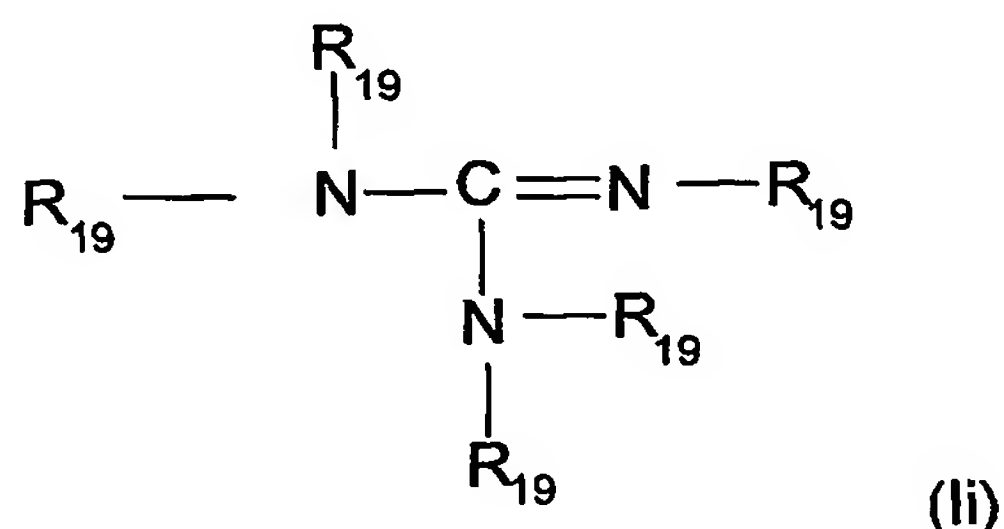
L'invention s'applique également à des composés de type sulfonamide.  
Ils peuvent répondre à la formule suivante :



dans ladite formule (lh),  $R_{17}$  et  $R_{18}$  ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (la).

Comme exemples de composés de formule (lh), on peut citer le tosylhydrazide.

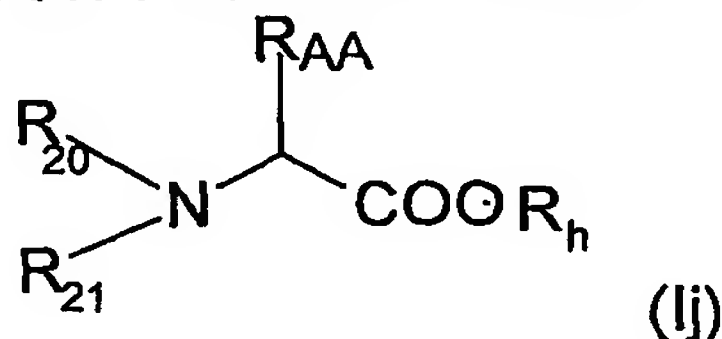
Comme autres types de substrats nucléophiles, on peut mentionner les dérivés de l'urée tels que les guanidines et qui peuvent être représentés par la formule (li) :



dans ladite formule (li), les groupes  $R_{19}$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (la).

Comme exemples de composés de formule (li), on peut citer la  
 $N,N,N',N'$ -tétraméthylguanidine.

Une autre catégorie de nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les amino-acides et leurs dérivés :



dans cette formule :

5 -  $R_{AA}$  représente le reste d'un acide aminé, de préférence un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié  $C_1$  à  $C_{12}$  éventuellement porteur d'un groupe fonctionnel, un groupe aryle ou arylalkyle  $C_6$  à  $C_{12}$  ou un groupe fonctionnel, de préférence un groupe hydroxyle,

-  $R_{20}$  et  $R_{21}$  ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia),

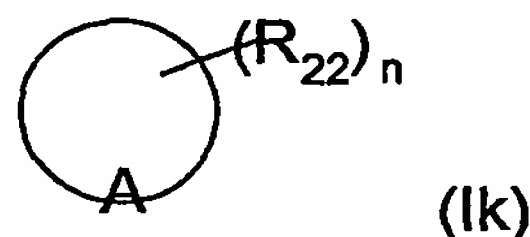
-  $R_h$  représente un atome d'hydrogène, un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe alkyle  $C_1$  à  $C_{12}$ .

10 Dans la formule (Ij),  $R_{AA}$  représente un groupe alkyle susceptible de porter un groupe fonctionnel et l'on peut citer entre autres, un groupe -OH, -NH<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -NH-CN -, -HN-C(O)-NH<sub>2</sub>-, -COOH, -SH, -S-CH<sub>3</sub> ou un groupe imidazole, pyrole ou pyrazole.

15 On peut citer comme exemples d'acides aminés, la glycine, la cystéine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'histidine.

Des substrats nucléophiles tout à fait bien adaptés à la mise en œuvre du procédé de l'invention sont les dérivés hétérocycliques comprenant au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore.

20 Plus précisément, ils répondent à la formule générale (Ik) :



dans ladite formule (Ik) :

25 - A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore,

-  $R_{22}$ , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,

- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

30 L'invention s'applique notamment aux composés hétérocycliques monocycliques répondant à la formule (Ik) dans laquelle A symbolise un hétérocycle, saturé ou non, ou aromatique comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle pouvant comprendre de 1 ou 3 hétéroatomes de préférence les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène et dont au moins l'un d'entre eux est un atome nucléophile tel que NH ou S.

35 A peut également représenter un composé hétérocyclique polycyclique défini comme étant constitué par au moins 2 hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux

des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés ou soit un groupe constitué par au moins un carbocycle aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés.

5 Il est également possible de partir d'un substrat résultant de l'enchaînement d'un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique tel que précité et d'un carbocycle saturé, insaturé ou aromatique. Par carbocycle, on entend de préférence un cycle de type cycloaliphatique ou aromatique ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence 6.

10 Il est à noter que les atomes de carbone de l'hétérocycle peuvent éventuellement être substitués, dans leur totalité ou pour une partie d'entre eux seulement par des groupes  $R_{22}$ .

Le nombre de substituants présents sur le cycle dépend du nombre d'atomes dans le cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

15 Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

Dans la formule (Ik), n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 0 ou 1.

20 Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne présente pas de caractère limitatif.

Le ou les groupes  $R_{22}$ , identiques ou différents, représentent préférentiellement l'un des groupes suivants :

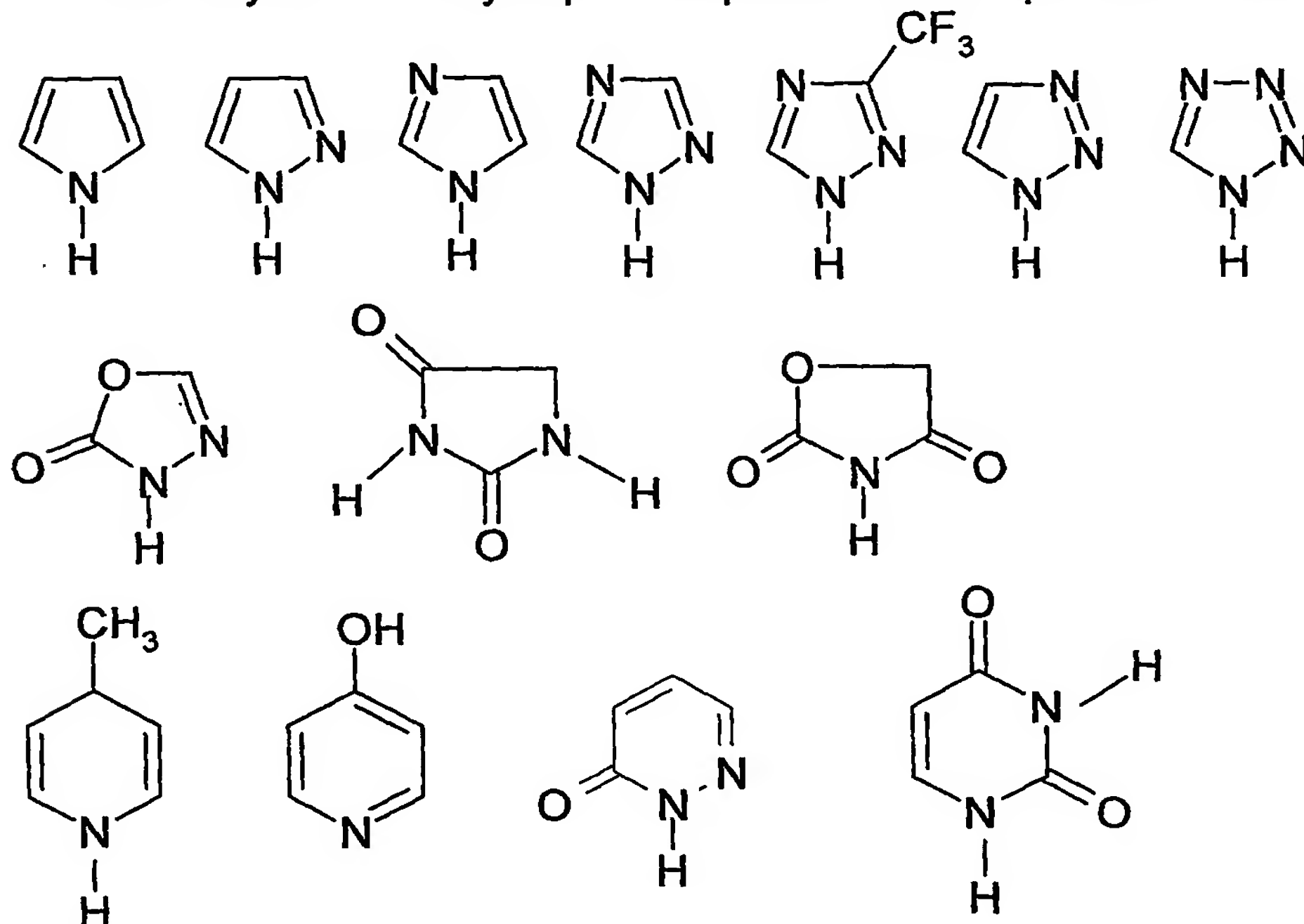
- 25 . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de  $C_1$  à  $C_6$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_4$  atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- . un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié, de  $C_2$  à  $C_6$ , de préférence, de  $C_2$  à  $C_4$ , tel que vinyle, allyle,
- . un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié, de  $C_1$  à  $C_6$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_4$  tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe
- 30 allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
- . un groupe ou fonction tel que : hydroxyle, thiol, carboxylique, ester, amide, formyle, acyle, aroyle, amide, urée, isocyanate, thioisocyanate, nitrile,
- 35 azoture, nitro, sulfone, sulfonique, halogène, pseudohalogène, trifluorométhyle.



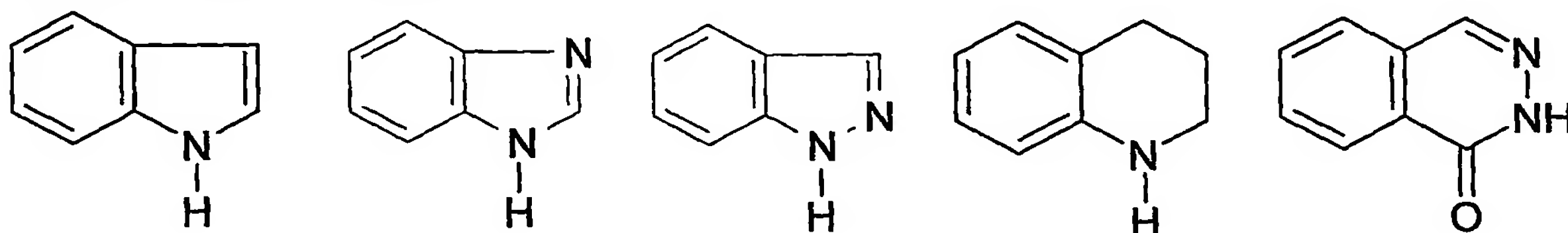
La présente invention s'applique tout particulièrement aux composés répondant à la formule (Ik) dans laquelle le ou les groupes  $R_{22}$  représentent plus particulièrement un groupe alkyle ou alkoxy.

Plus particulièrement, le reste A éventuellement substitué représente, l'un  
5 des cycles suivants :

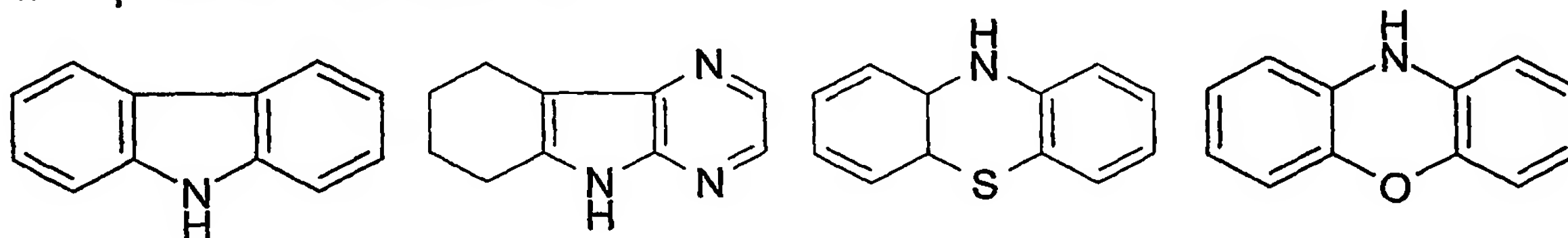
- un hétérocycle monocyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



10 - un bicyclic comprenant un carbocycle et un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



- un tricycle comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



15

Comme exemples de composés hétérocycliques, on préfère utiliser ceux qui répondent à la formule (Ik) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, pyrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

Pour ce qui est des composés nucléophiles susceptibles d'être également mis en œuvre dans le procédé de l'invention, on peut citer également les composés de type alcool ou de type thiol qui peuvent être représentés par la formule suivante :



dans ladite formule (Im) :

- $R_{23}$  représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes et a la signification donnée pour  $R_1$  ou  $R_2$  dans la formule (Ia),
- $Z$  représente un groupe de type  $OM_1$  ou  $SM_1$  dans lequel  $M_1$  représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin.

Les composés préférés répondent à la formule (Im) dans laquelle  $R_{23}$  représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités.

Plus précisément,  $R_{23}$  représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone.

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non, ou une triple liaison.

Comme mentionné pour  $R_1$  défini dans la formule (Ia), la chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome, un groupe fonctionnel ou porteuse d'un ou plusieurs substituants.

Dans la formule (Im),  $R_{23}$  peut également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre, d'oxygène ou de phosphore ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle, pyridyle, furyle, pyrannyle, thiofényle, thiényle, phospholyle, pyrazolyle, imidazolyle, pyrrolyle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphthyle.

Dès lors que  $R_{23}$  comprend un cycle, celui-ci peut être également substitué. La nature du substituant peut être quelconque dans la mesure où il n'interfère pas avec la réaction principale. Le nombre de substituants est généralement au plus de 4 par cycle mais le plus souvent égal à 1 ou 2. On peut se référer à la définition de  $R_{22}$  dans la formule (Ik).

L'invention vise également le cas où  $R_{23}$  comprend un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou cycliques, carbocycliques et/ou hétérocycliques.

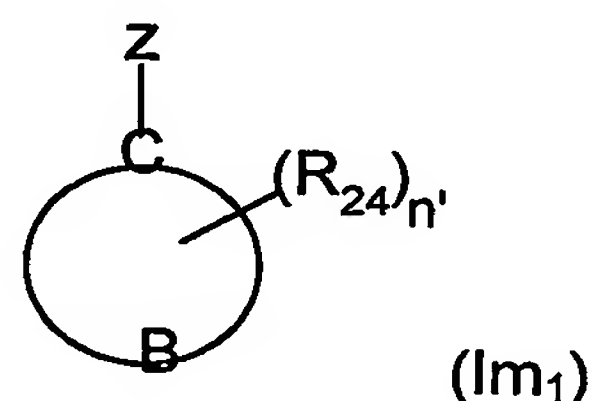
Un groupe aliphatique acyclique peut être relié à un cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyl etc...

On vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phényléthyle.

L'invention envisage également un enchaînement de groupes carbocycliques et/ou hétérocycliques et plus particulièrement un enchaînement de groupes phényle séparés par un lien valentiel ou un atome ou groupe fonctionnel tel que : oxygène, soufre, sulfo, sulfonyl, carbonyle, carbonyloxy, imino, carbonylimino, hydrazo, alkylène( $C_1$ - $C_{10}$ , de préférence en  $C_1$ )-diimino.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Les composés préférés de formule (Im) répondent plus particulièrement à la formule générale (Im<sub>1</sub>) :



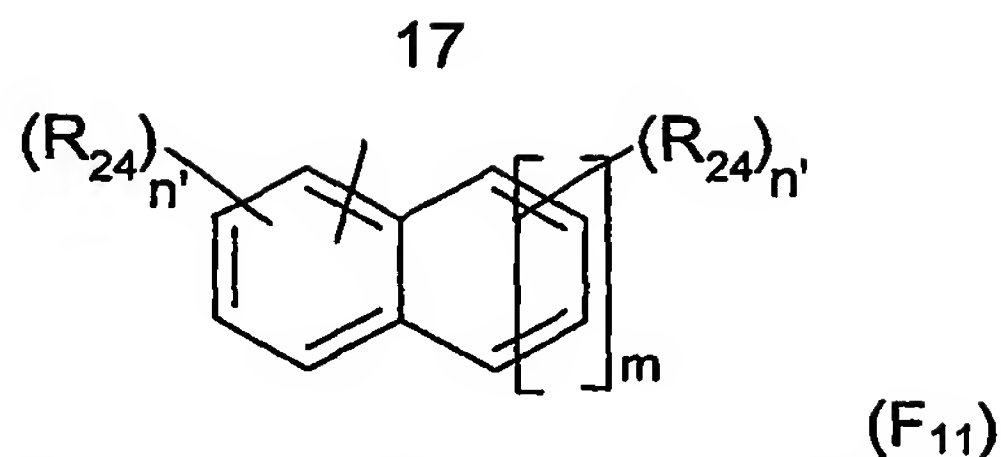
dans laquelle :

- B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,
- $R_{24}$  représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- Z représente un groupe de type  $OM_1$  ou  $SM_1$  dans lequel  $M_1$  représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin.
- $n'$  est un nombre inférieur ou égal à 5.

Comme exemples de substituants  $R_{24}$ , on peut se référer à ceux de formule  $R_{22}$  définis dans la formule (Ik).

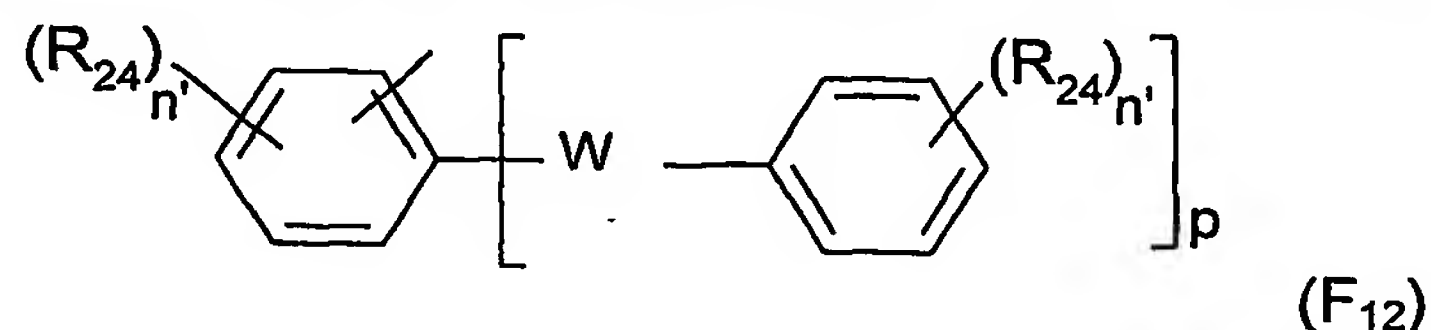
Parmi les composés de formule (Im<sub>1</sub>), on met en oeuvre plus particulièrement ceux dont le reste (B) représente :

- un groupe carbocyclique aromatique monocyclique ou polycyclique avec des cycles pouvant former entre eux un système orthocondensé répondant à la formule (F<sub>11</sub>) :



dans ladite formule (F<sub>11</sub>), m représente un nombre égal à 0, 1 ou 2 et les symboles R<sub>24</sub> et n' identiques ou différents ayant la signification donnée précédemment,

- 5 - un groupe constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques répondant à la formule (F<sub>12</sub>) :



10 dans ladite formule (F<sub>12</sub>), les symboles R<sub>24</sub> et n' identiques ou différents ont la signification donnée précédemment, p est un nombre égal à 0, 1, 2 ou 3 et w représente un lien valentiel, un groupe alkylène ou alkylidène de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> de préférence, un groupe méthylène ou isopropylidène ou un groupe fonctionnel tel que G.

Les composés de formule (Im) mis en oeuvre préférentiellement répondent aux formules (F<sub>11</sub>) et (F<sub>12</sub>) dans lesquelles :

- 15 - R<sub>24</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe -CHO, un groupe -NO<sub>2</sub>, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy,
- 20 - w symbolise un lien valentiel, un groupe alkylène ou alkylidène ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'oxygène,
- m est égal à 0 ou 1,
- n' est égal à 0, 1 ou 2,
- p est égal à 0 ou 1.

25 A titre illustratif de composés répondant à la formule (Im), on peut mentionner plus particulièrement :

- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F<sub>11</sub>) dans laquelle m et n' sont égaux à 0, tels que le phénol, le thiophénol,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F<sub>11</sub>) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 1, tels que l'hydroquinone, la pyrocatechine, la résorcine, les alkylphénols, les alkylthiophénols, les alkoxyphénols, l'aldéhyde salicylique, le p-hydroxybenzaldéhyde, le salicylate de méthyle, l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque, les chlorophénols, les nitrophénols, le p-acétamidophénol,
- 30

- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F<sub>11</sub>) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 2, tels que les dialkylphénols, la vanilline, l'isovanilline, l'hydroxy-2 acétamido-5 benzaldéhyde, l'hydroxy-2 propionamido-5 benzaldéhyde, l'allyloxy-4 benzaldéhyde, les dichlorophénols, la méthylhydroquinone, la chlorohydroquinone,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F<sub>11</sub>) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 3, tels que la bromo-4 vanilline, l'hydroxy-4 vanilline, les trialkylphénols, le trinitro-2,4,6 phénol, le dichloro-2,6 nitro-4 phénol, les trichlorophénols, les dichlorohydroquinones, le diméthoxy-3,5 hydroxy-4 benzaldéhyde,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F<sub>11</sub>) dans laquelle m est égal à 1 et n' est supérieur ou égal à 1, tels que les dihydroxynaphtalène, le méthoxy-4 naphtol-1, le bromo-6 naphtol-2,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F<sub>12</sub>) dans laquelle p est égal à 1 et n' est supérieur ou égal à 1, tels que le phénoxy-2 phénol, le phénoxy-3 phénol, la phénylhydroquinone, le dihydroxy-4,4' biphenyl, l'isopropylidène diphenol-4,4' (bis phénol-A), le bis(hydroxy-4 phényl)méthane, le bis(hydroxy-4 phényl)sulfone, le bis(hydroxy-4 phényl)sulfoxyde, le tétrabromo bis-phénol A.

Comme composés nucléophiles de toute autre nature, on peut également mentionner les composés phosphorés ou phosphorés et azotés et plus particulièrement ceux répondant aux formules suivantes :

- les phosphures de formule (R<sub>25</sub>)<sub>2</sub> - P<sup>-</sup> (In)
  - les phosphines de formule (R<sub>25</sub>)<sub>3</sub> - P (Io)
  - les azayldiures de phosphonium de formule (R<sub>25</sub>)<sub>3</sub> - P<sup>+</sup> - N<sup>2-</sup> (Ip)
  - les azayliures de phosphonium de formule (R<sub>25</sub>)<sub>3</sub> - P<sup>+</sup> - N<sup>-</sup> - R<sub>26</sub> (Iq)
- dans les formules (In) à (Iq), les groupes R<sub>25</sub>, identiques ou différents et le groupe R<sub>26</sub> représentent :
- . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
  - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
  - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
  - . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
  - . un groupe phényle,



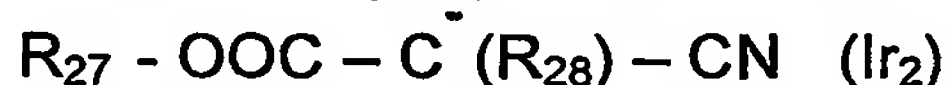
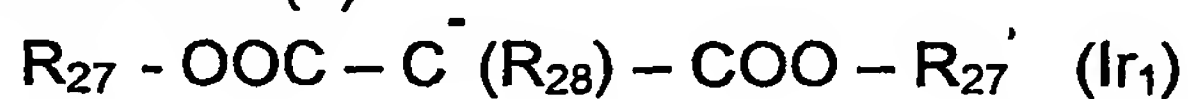
- . un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Comme exemples plus particuliers de composés phosphorés, on peut citer  
 5 notamment la tricyclohexylphosphine, la triméthylphosphine, la triéthylphosphine, la tri-*n*-butylphosphine, la triisobutylphosphine, la tri-*tert*-butylphosphine, la tribenzylphosphine, la dicyclohexylphénylphosphine, la triphénylphosphine, la diméthylphénylphosphine, la diéthylphénylphosphine, la di-*tert*-butylphénylphosphine.

10 D'autres composés nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les dérivés hydrocarbonés comprenant un carbone nucléophile.

On peut citer plus particulièrement les anions de type malonate comprenant un groupe - OOC - HC - COO -.

15 On peut mentionner les anions malonates d'alkyle répondant respectivement aux formules (I<sub>r</sub>) :



dans lesdites formules (I<sub>1</sub>) et (I<sub>2</sub>) :

20 - R<sub>27</sub> et R<sub>27'</sub>, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes dans le groupe alkyle, de préférence de 1 à 4 atomes,

- R<sub>28</sub> représente :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
- 25 . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
- . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
- . un groupe phényle,
- 30 . un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone.

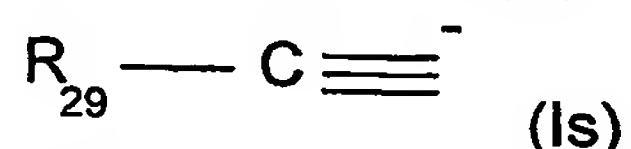
35 Comme exemples, on peut citer notamment, le malonate de diméthyle ou de diéthyle.

On peut citer également les anions de type malodinitrile comprenant un groupe  $\text{NC} - \text{C}^- (\text{R}_{28}) - \text{CN}$  dans lequel  $\text{R}_{28}$  a la signification donnée précédemment.

5 Conviennent également comme composés nucléophiles, les composés comprenant un anion  $\text{CN}^-$  comme par exemple le cyanure de sodium ou de potassium ou bien un générateur dudit anion comme par exemple la cyanhydrine d'éthanal  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$  ou  $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CN}$ .

Sont également susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention, les composés de type acétylénure.

10 Ils peuvent être schématisés par la formule (Is) :



dans ladite formule,  $\text{R}_{29}$  est de nature quelconque et le contre-ion est un cation métallique de préférence un atome de sodium ou de potassium.

Pour la signification de  $\text{R}_{29}$ , on peut se référer aux significations de  $\text{R}_1$ .

15 Comme exemples plus particuliers, on peut citer l'acétylure ou le diacétylure de sodium ou de potassium.

Comme autres classes de composés nucléophiles pouvant être mis en œuvre dans le procédé de l'invention, on peut citer les composés de type profène et dérivés que l'on peut représenter par la formule suivante :



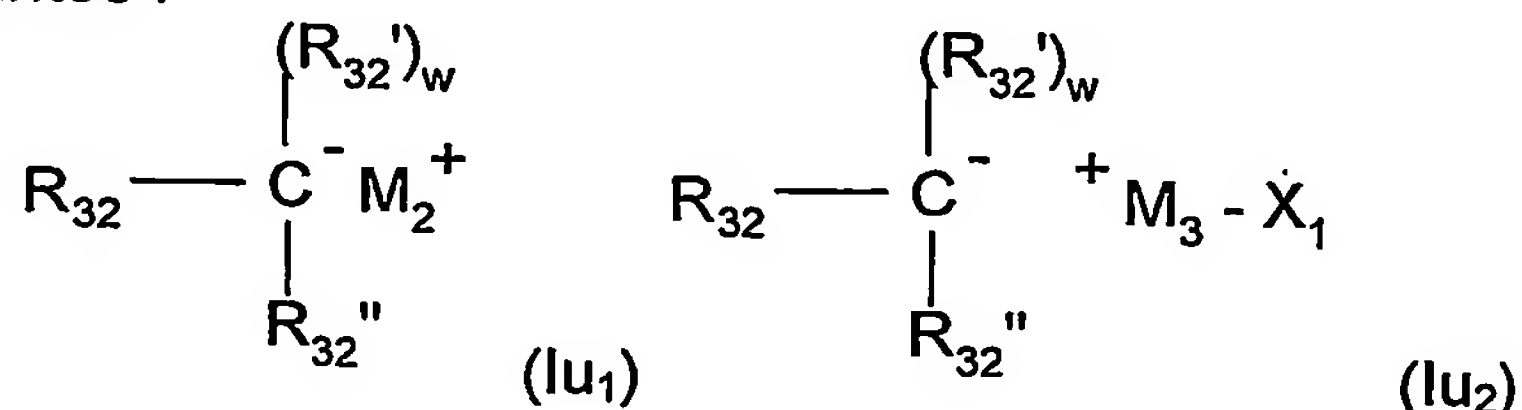
dans ladite formule :

-  $\text{R}_{30}$  a la signification donnée pour  $\text{R}_1$ ,

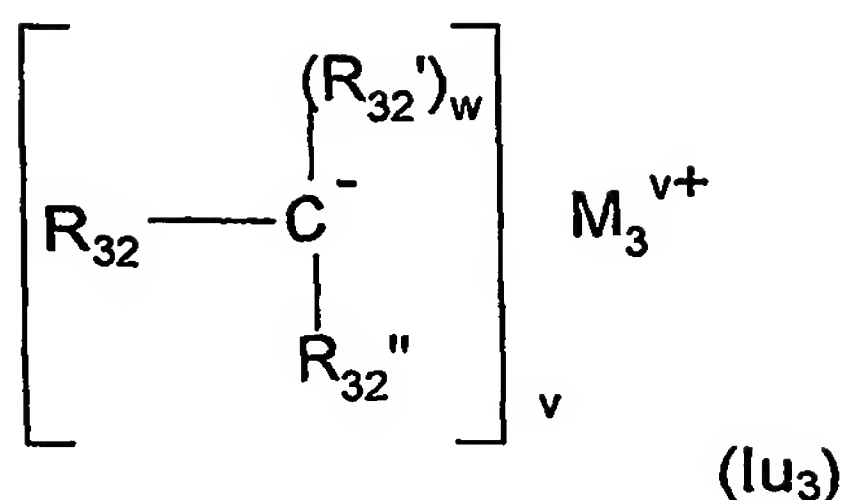
-  $\text{R}_{31}$  représente un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes dans le groupe alkyle. de préférence de 1 à 4 atomes.

25 Les composés préférés sont ceux qui répondent à la formule (It) dans laquelle  $\text{R}_{30}$  représente un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle ayant 5 ou 6 atomes de carbone et un groupe aryle ayant 6 ou 12 atomes de carbone, ou un hétérocycle azoté ayant 5 ou 6 atomes.

30 On peut également mentionner à titre de composés nucléophiles, ceux comprenant un carbanion et dont le contre-ion est un métal et répondant aux formules suivantes :



21



dans lesquelles :

- le groupe  $\text{R}_{32}$  représente :

- 5 . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
- . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
- . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
- 10 . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
- . un groupe phényle,
- . un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène.
- 15 . un groupe hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de préférence 5 ou 6 atomes et comprenant comme hétéroatome, le soufre, l'oxygène ou l'azote,
- les groupes  $\text{R}_{32}'$  et  $\text{R}_{32}''$  représentent un atome d'hydrogène ou un groupe tel que  $\text{R}_{32}$ ,
- 20 - deux des groupes  $\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{32}'$  et  $\text{R}_{32}''$  peuvent être reliés ensemble pour former un carbocycle ou un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone,
- $\text{M}_2$  représente un élément métallique du groupe (IA) de la classification périodique des éléments,
- 25 -  $\text{M}_3$  représente un élément métallique des groupes (IIA), (IIB) de la classification périodique des éléments,
- $\text{X}_1$  représente un atome de chlore ou de brome,
- $v$  est la valence du métal  $\text{M}_3$ ,
- $w$  est égal à 0 ou 1.

30 Dans le présent texte, on se réfère ci-après à la Classification périodique des éléments publiée dans le Bulletin de la Société Chimique de France, n°1 (1966).

Parmi les composés de formule (Iu<sub>1</sub>) à (Iu<sub>3</sub>), ceux qui sont préférés font intervenir comme métaux, le lithium, le sodium, le magnésium ou le zinc et X<sub>1</sub> représente un atome de chlore.

Les groupes R<sub>32</sub>, R<sub>32</sub>' et R<sub>32</sub>'' sont avantageusement un groupe alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe cyclohexyle ou phényle ; ou lesdits groupes peuvent former un cycle benzénique, cyclopentadiénique, pyridinique ou thiofénique.

Comme exemples, on peut citer le n-butyllithium, le t-butyllithium, le phényllithium, le bromure ou le chlorure de méthyl- ou éthyl- ou phénylmagnésium, le diphenylmagnésium, le diméthyl- ou diéthylzincique, le cyclopentadiènezincique, le chlorure ou le bromure d'éthylzinc.

Dans le présent texte, sont donnés des listes de composés nucléophiles qui ne sont en aucun cas limitatives et tout type de composé nucléophile peut être envisagé.

Les nucléophiles préférés mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les suivants : la diphenylamine, la N-méthyl N-phénylamine, la benzophénone imine, la benzophénone hydrazone, la benzophénone oxime.

#### Composé aromatique.

Conformément au procédé de l'invention, on effectue la création d'une liaison - C - C - ou - C - HE - (O, P, N.) en faisant réagir un composé nucléophile avec un composé comprenant une insaturation en position α d'un groupe partant.

Plus précisément, il s'agit d'un composé comprenant un groupe partant Y symbolisé par la formule (II) :



dans ladite formule (II) :

- R<sub>0</sub> représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison située en position α d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique porteur sur un cycle d'un groupe partant Y.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé de formule (I) avec un composé de formule (II) dans laquelle :

- R<sub>0</sub> représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison en position α du groupe partant ou un groupe hydrocarboné cyclique insaturé dont une insaturation porte le groupe partant,
- R<sub>0</sub> représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule - OSO<sub>2</sub> - R<sub>e</sub>, dans lequel R<sub>e</sub> est un groupe hydrocarboné.

5 Le composé de formule (II) sera désigné par la suite par "composé porteur d'un groupe partant".

Dans la formule du groupe ester sulfonique, R<sub>e</sub> est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque. Toutefois, étant donné que Y est un groupe partant, il est intéressant d'un point de vue économique que R<sub>e</sub> soit d'une nature simple, et représente plus particulièrement un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle mais il peut également représenter par exemple un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle. Parmi les groupes Y, le groupe préféré est un groupe triflate ce qui correspond à un groupe R<sub>e</sub> représentant un groupe trifluorométhyle.

15 Comme groupes partants préférés, on choisit de préférence, un atome de brome.

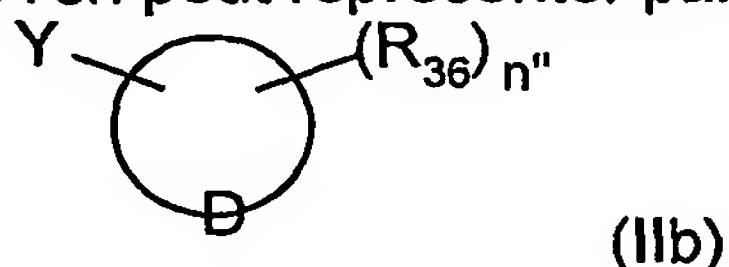
Les composés de formule (II) visés tout particulièrement selon le procédé de l'invention peuvent être classés en trois groupes :

- (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IIa) :



dans ladite formule (IIa) :

- R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub> et R<sub>35</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que précités,
- Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,
- (2) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IIb) :



dans laquelle :

- D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- 35



- R<sub>36</sub>, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- n'' représente le nombre de substituants sur le cycle.

5 L'invention s'applique aux composés insaturés répondant aux formules (IIa) dans lesquelles R<sub>33</sub> représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé

10 L'invention n'exclut pas la présence d'une autre insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une autre triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

15 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants dans la mesure où ils ne réagissent pas dans les conditions réactionnelles et l'on peut mentionner notamment un atome d'halogène, un groupe nitrile ou un groupe trifluorométhyle.

20 Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

25 Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyl etc...

30 Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

35 Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phényléthyle.

Dans la formule (IIa) peut également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle, de préférence cyclohexyle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant

notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphthyle.

5 Quant à  $R_{34}$  et  $R_{35}$ , ils représentent préférentiellement un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe benzyle.

Dans la formule (IIa),  $R_{33}$ ,  $R_{34}$  et  $R_{35}$  représentent plus particulièrement un  
10 atome d'hydrogène ou  $R_{33}$ , représente un groupe phényle et  $R_{34}$ ,  $R_{35}$  représentent un atome d'hydrogène.

Il est à noter également que les groupes  $R_{33}$ ,  $R_{34}$  peuvent également représenter un groupe fonctionnel dans la mesure où celui n'interfère pas au niveau de la réaction de couplage. On peut citer comme exemples, les fonctions  
15 telles que amido, ester, éther, cyano.

Comme exemples de composés répondant aux formules (IIa), on peut citer notamment le chlorure ou le bromure de vinyle ou le  $\beta$ -bromo- ou  $\beta$ -chlorostyrène.

L'invention s'applique notamment aux composés halogénoaromatiques  
20 répondant à la formule (IIb) dans laquelle D est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

. un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 carbocycles aromatiques et formant  
25 entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

. un hétérocycle aromatique, monocyclique comportant au moins un des hétéroatomes P, O, N et S ou un hétérocycle aromatique polycyclique  
30 c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 hétérocycles contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle dont au moins l'un des deux cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins un carbocycle et  
35 au moins un hétérocycle dont au moins l'un des cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

Plus particulièrement, le reste D éventuellement substitué représente préférentiellement le reste d'un carbocycle aromatique tel que le benzène, d'un

bicycle aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques tel que le naphthalène ; un bicycle partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un des deux est aromatique tel que le tétrahydro-1,2,3,4-naphthalène.

5 L'invention envisage également le fait que D peut représenter le reste d'un hétérocycle dans la mesure où il est plus électrophile que le composé répondant à la formule (Ik).

Comme exemples particuliers, on peut citer un hétérocycle aromatique tel que le furane, la pyridine ; un bicycle aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique tel que le benzofurane, la  
10 benzopyridine, un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle tel que le méthylènedioxybenzène ; un bicycle aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques tel que la 1,8-naphthypyridine ; un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique tel que la tétrahydro-5,6,7,8-quinoléine

15 Dans le procédé de l'invention, on met en oeuvre préférentiellement un composé halogénoaromatique de formule (Iib) dans laquelle D représente un noyau aromatique, de préférence un noyau benzénique ou naphthalénique.

Le composé aromatique de formule (Iib) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants.

20 Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 4 substituants  $R_{36}$  sur un noyau aromatique.

Pour des exemples de substituants, on peut se référer à la signification donnée pour  $R_{22}$  dans la formule (Ik).

$R_{36}$  représente également un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique,   
25 comprenant 5 ou 6 atomes et comprenant comme hétéroatome, le soufre, l'oxygène ou l'azote. On peut citer notamment les groupes pyrazolyle ou imidazolyle.

Dans la formule (Iib),  $n''$  est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2.

30 Comme exemples de composés répondant à la formule (Iib), on peut citer notamment le bromobenzène, l'iodobenzène, le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

La quantité du composé insaturé porteur d'un groupe partant de formule (II), de préférence de formule (IIa) ou (Iib) ou mise en oeuvre est généralement   
35 exprimée par rapport à la quantité du composé nucléophile voisine de la stoechiométrie. Ainsi, le rapport entre le nombre de moles du composé insaturé porteur du groupe partant et le nombre de moles du composé nucléophile varie le plus souvent entre 0,1 et 2,0, de préférence entre 0,5 et 1,5.

Catalyseur.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé nucléophile répondant de préférence aux formules (Ia) à (Iu<sub>3</sub>), avec un composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II), de préférence de formule (IIa) ou (IIb) en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base de cuivre et d'une base.

Comme exemples de catalyseurs susceptibles d'être mis en oeuvre, on peut citer le cuivre métal ou les composés organiques ou inorganiques du cuivre (I) ou du cuivre (II).

Les catalyseurs mis en oeuvre dans le procédé de l'invention sont des produits connus.

A titre d'exemples de catalyseurs de l'invention, on peut citer notamment comme composés du cuivre, le bromure cuivreux, le bromure cuivrique, l'iodure cuivreux, le chlorure cuivreux, le chlorure cuivrique, le carbonate de cuivre (II) basique, le nitrate cuivreux, le nitrate cuivrique, le sulfate cuivreux, le sulfate cuivrique, le sulfite cuivreux, l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, l'acétate cuivreux, l'acétate cuivrique, le trifluorométhylsulfonate cuivrique, l'hydroxyde cuivrique, le méthylate de cuivre (I), le méthylate de cuivre (II), le méthylate chlorocuvrique de formule  $\text{ClCuOCH}_3$ .

On choisit préférentiellement l'iodure cuivreux.

La quantité de catalyseur mise en oeuvre exprimée par le rapport molaire entre le nombre de moles de catalyseur au cuivre exprimé en cuivre et le nombre de moles de composé porteur du groupe partant varie généralement entre 0,001 et 0,2, de préférence entre 0,01 et 0,1.

Base

Intervient également dans le procédé de l'invention, une base dont la fonction est de piéger le groupe partant.

La caractéristique de la base est qu'elle est un pKa au moins supérieur ou égal à 4, de préférence compris entre 6 et 30.

Le pKa est défini comme la constante de dissociation ionique du couple acide/base, lorsque l'eau est utilisée comme solvant.

Pour le choix d'une base ayant un pKa tel que défini par l'invention, on peut se reporter, entre autres, au *Handbook of Chemistry and Physics*, 66<sup>ème</sup> édition, p. D-161 ET D-162.

Parmi les bases utilisables, on peut citer entre autres, les bases minérales telles que les carbonates, hydrogénocarbonates, phosphates ou hydroxydes de



métaux alcalins, de préférence de sodium, de potassium, de césium ou de métaux alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium.

On peut également faire appel aux hydrures de métaux alcalins, de préférence l'hydruire de sodium ou aux alcoolates de métaux alcalins, de préférence de sodium ou de potassium, et plus préférentiellement au méthylate, éthylate ou tertibutylate de sodium.

Conviennent également des bases organiques comme les amines tertiaires et l'on peut citer plus particulièrement la triéthylamine, la tri-*n*-propylamine, la tri-*n*-butylamine, la méthyldibutylamine, la méthyldicyclohexylamine, l'éthyldiisopropylamine, la N,N-diéthylcyclohexylamine, la pyridine, la diméthylamino-4 pyridine, la N-méthylpipéridine, la N-éthylpipéridine, la N-*n*-butylpipéridine, la 1,2-diméthylpipéridine, la N-méthylpyrrolidine, la 1,2-diméthylpyrrolidine.

Parmi les bases, on choisit préférentiellement les carbonates de métaux alcalins.

La quantité de base mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre de moles du composé aromatique portant le groupe partant varie préférentiellement entre 1 et 4, de préférence aux environs de 2.

#### Solvant de type nitrile

Conformément au procédé de l'invention, la réaction d'arylation ou de vinylation conduite selon l'invention est conduite dans un solvant de type nitrile qui peut être symbolisé par la formule suivante :



dans ladite formule (III) :

-  $R_h$  représente un groupe hydrocarboné comprenant au moins un groupe nitrile, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

Le solvant choisi préférentiellement répond à la formule (III) dans laquelle  $R_h$  représente un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

$R_h$  représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé



L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une double ou triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

5 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

10 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse de l'un des substituants suivants : -OR<sub>i</sub>, -NR<sub>i</sub>R<sub>i</sub> dans ces formules, les groupes R<sub>i</sub> identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle ou un groupe phényle.

15 Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyl etc...

20 Le reste aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le reste aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel ou par un atome ou un groupe fonctionnel par exemple , -O-.

25 Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques ou hétérocycliques 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et d'oxygène Il est possible qu'il y ait un substituant  
30 dans la mesure où ils n'interfèrent pas dans la réaction de couplage. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

35 Dans la formule générale (III), R<sub>h</sub> peut représenter également un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par 1 à 5 groupes R<sub>5</sub> de préférence 1 à 3, R<sub>5</sub> ayant les significations énoncées précédemment.

Comme exemples préférés de groupes  $R_h$ , on peut citer les groupes cyclohexyle ou cyclohexényle, éventuellement substitués par des groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Dans la formule générale (III),  $R_h$  peut représenter également un groupe aromatique, de préférence un groupe ayant 6 atomes de carbone.

Les solvants mis en œuvre peuvent être du type mono- ou polynitrile. On peut également utiliser un mélange de solvants.

Comme exemples de solvants mis en œuvre, on fait appel les nitriles aliphatiques ou aromatiques de préférence l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le pentanenitrile, le 2-méthylglutaronitrile, l'adiponitrile, le benzonitrile, les tolunitrile, le malonitrile, le 1,4-benzonitrile.

La quantité de solvant organique à mettre en œuvre est déterminée en fonction de la nature du solvant organique choisi.

Elle est déterminée de telle sorte que la concentration du composé porteur du groupe partant dans le solvant organique soit de préférence comprise entre 0,5 et 2 mol/litre de solvant organique.

La réaction d'arylation ou de vinylation du composé nucléophile a lieu à une température qui est avantageusement située entre 0°C et 120°C, de préférence, entre 20°C et 100°C, et encore plus préférentiellement entre 25°C et 80°C.

La réaction d'arylation ou de vinylation est généralement mise en œuvre sous pression atmosphérique mais des pressions plus élevées pouvant atteindre par exemple 10 Bar peuvent être également utilisées.

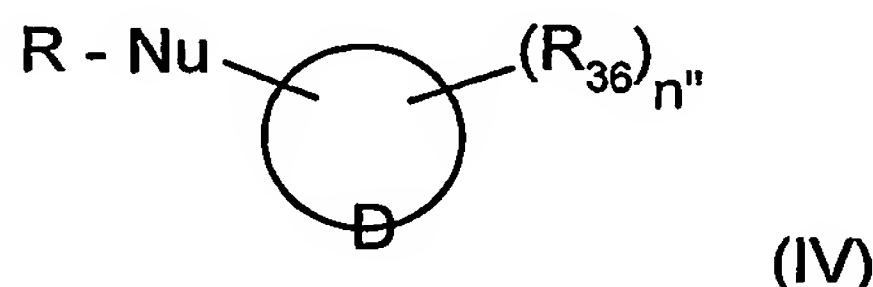
D'un point de vue pratique, la réaction est simple à mettre en œuvre.

L'ordre de mise en œuvre des réactifs n'est pas critique. De préférence, on charge le catalyseur de préférence au cuivre, le composé nucléophile de formule (I), la base, le composé porteur du groupe partant de formule (II) et le solvant organique.

On porte le milieu réactionnel à la température désirée.

On contrôle l'avancement de la réaction en suivant la disparition du composé porteur du groupe partant.

En fin de réaction, on obtient un produit du type  $R - Nu - R_0$ ,  $R$  représentant le reste du composé nucléophile, et plus particulièrement un produit arylé comprenant le reste du composé nucléophile et le reste du composé électrophile qui répond préférentiellement à la formule (IV) suivante :



dans ladite formule (IV), D, R, R<sub>36</sub> et n'' ont la signification donnée précédemment et Nu représente un atome d'oxygène ou d'azote.

On récupère le composé obtenu selon les techniques classiques utilisées, notamment par cristallisation dans un solvant organique.

5 Comme exemples plus spécifiques de solvants organiques, on peut mentionner notamment les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non, les carboxamides, les nitriles. On peut citer notamment le cyclohexane, le toluène, le diméthylformamide, l'acétonitrile ou le dichlorométhane.

10 On peut également récupérer le produit sur colonne chromatographique sur silice.

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention. Ces exemples sont donnés à titre indicatif, sans caractère limitatif.

15 Avant de détailler les exemples, on donne un protocole opératoire qui est repris dans tous les exemples, sauf mention contraire.

Dans les exemples, le taux de transformation (TT) correspond au rapport entre le nombre de substrat transformées et le nombre de moles de substrat engagées.

20 Le rendement (RR) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat engagées.

### Exemples

25 On donne deux modes opératoires différents selon la forme physique solide ou liquide du composé nucléophile et de l'agent d'arylation.

#### Protocole opératoire A : cas d'un composé nucléophile solide et d'un agent d'arylation liquide

30 Dans un tube de Schlenk de 35 mL, préalablement séché à l'étuve à 100°C, muni d'un barreau aimanté (12 × 4,5 mm) et placé sous atmosphère d'azote sont introduits successivement l'oxyde cuivreux (14,4 mg ; 0,1 mmol) ou l'iodure cuivreux (19,04 mg ; 0,1 mmol), 2 ou 3 mmol de composé composé nucléophile (1 ou 1.5 équivalents) et 1,303 g de carbonate de césium (4 mmol).

35 Le tube de Schlenk est purgé sous vide puis rempli à nouveau avec de l'azote. 2 ou 3 mmol d'agent d'arylation (1 ou 1.5 équivalents) puis 1,2 mL d'acétonitrile anhydre y sont alors ajoutés au moyen de seringues.

Le réacteur est placé dans un bain d'huile à la température de 82 °C et agité pendant une durée variant de un à cinq jours.

Au terme de cette durée, le mélange réactionnel est dilué par 25 mL de dichlorométhane, filtré sur célite, concentré totalement sous pression réduite puis repris par 50 mL de dichlorométhane.

Cette phase organique est extraite à l'eau distillée (2 × 20 mL).

5 La phase aqueuse est réextraite par 20 mL de dichlorométhane.

La phase organique globale est lavée par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (2 × 20 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite.

10 Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (35-70 µm).

Protocole opératoire B : cas d'un composé nucléophile et d'un agent d'arylation liquides

15 Dans un tube de Schlenk de 35 mL, préalablement séché à l'étuve à 100°C, muni d'un barreau aimanté (12 × 4,5 mm) et placé sous atmosphère d'azote sont introduits successivement l'oxyde cuivreux ou l'iodure cuivreux et le carbonate de césium.

Le tube de Schlenk est purgé sous vide puis rempli à nouveau avec de l'azote.

20 Le composé nucléophile, l'agent d'arylation et 1,2 mL d'acétonitrile anhydre y sont alors ajoutés au moyen de seringues.

Les étapes ultérieures sont rigoureusement identiques à celles du mode opératoire général A.

25

Exemple 1 : Arylation de composé nucléophiles azotés.

Exemple 1.1 :

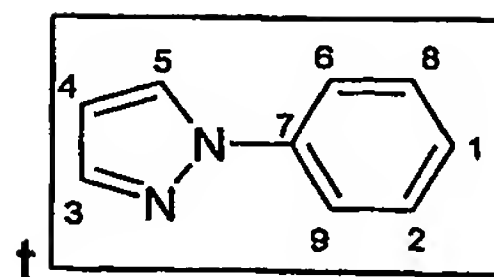
Synthèse du 1-phényl-1H-pyrazole :

30 Le mode opératoire général A (CuI, 82 °C, 24 heures) a été suivi en utilisant, 211 µL de bromobenzène (2 mmol), 204 mg de pyrazole (3 mmol) et 1,2 mL d'acétonitrile.

35 Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane / dichlorométhane 90/10 à 70/30). Rendement : 65 % (huile incolore).

Le composé obtenu répond à la formule suivante :

33



Les caractéristiques sont les suivantes :

- **Teb** : 58 °C sous 0,2 mm Hg.
- **RMN <sup>1</sup>H / CDCl<sub>3</sub> (250 MHz)** : δ 7,92 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0,5 Hz, H<sub>5</sub>), 7,70 (m, 3H, H<sub>3,6,9</sub>), 7,45 (m, 2H, H<sub>2,8</sub>), 7,29 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 6,46 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1,8 Hz, H<sub>4</sub>).
- **RMN <sup>13</sup>C / CDCl<sub>3</sub>** : δ 141,08 (C<sub>3</sub>), 140,23 (C<sub>7</sub>), 129,43 (C<sub>2,8</sub>), 126,75 (C<sub>5</sub>), 126,44 (C<sub>1</sub>), 119,21 (C<sub>6,9</sub>), 107,61 (C<sub>4</sub>).
- **GC/MS** : tr = 13,15 min, M/Z = 144, pureté = 100 %.
- 10 - **IR (KBr)** : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3142, 3121 et 3150 (ff, aromatique), 1601, 1521 et 1501 (FF), 1464 (f), 1393 et 1332 (FF), 1253 (f), 1198 et 1120 (F), 1074 (f), 1046 (FF), 1036 (F), 936 (FF), 915 et 905 (f), 756 (FF).
- Rf** = 0,40 (éluant : dichlorométhane / éther de pétrole 60/40).

#### 15 Exemples 1.2 à 1.4 :

Dans cette série d'essais, on reproduit le protocole opératoire A, dans les conditions suivantes : 0,5 mmol d'iodure de phényle (1,67 M), 1,5 équivalents du composé nucléophile azoté, 10 % de CuI et 2 équivalents de CsCO<sub>3</sub> dans le solvant acétonitrile.

- 20 La température de la réaction est de 82°C et la durée de la réaction de 24 heures.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau (I)

| Ref. ex | Composé halogénoaromatique | Composé nucléophile                 | Produit obtenu            | Rendement |
|---------|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----------|
| 1.2     | Ph-I                       |                                     |                           | 57        |
| 1.3     | Ph-I                       |                                     |                           | 41        |
| 1.4     | Ph-I                       | Ph-SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> | Ph-SO <sub>2</sub> -NH-Ph | 25        |



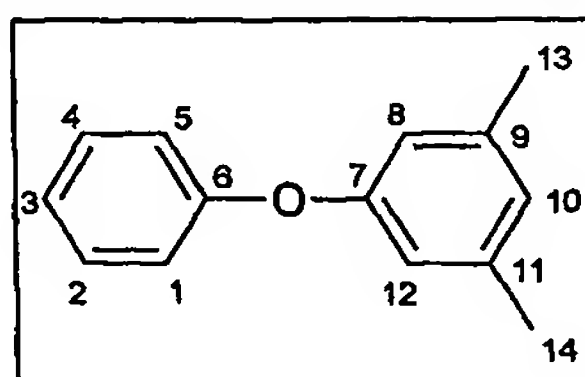
Exemple 2 : Arylation de composés nucléophiles oxygénés :Exemple 2.1 :Synthèse de l'éther de 3,5-diméthylphényle et de phényle.

5 Le mode opératoire général A ( $\text{Cu}_2\text{O}$ , 82 °C, 29 heures) a été suivi en utilisant 336  $\mu\text{L}$  d'iodobenzène (3 mmol), 244 mg de 3,5-diméthylphénol (2 mmol), 600 mg de tamis moléculaire 3 Å broyé et activé et 1,2 mL d'acétonitrile.

L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane).

10 Le rendement obtenu est de 71 % (huile incolore).

Le composé obtenu répond à la formule suivante :



Les caractéristiques sont les suivantes :

- RMN  $^1\text{H}$  /  $\text{CDCl}_3$  :  $\delta$  7,28-7,42 (m, 2H,  $\text{H}_{2,4}$ ), 7,12-7,17 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7,03-7,14 (m, 2H,  $\text{H}_{1,5}$ ), 6,79 (m, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 6,69 (m, 2H,  $\text{H}_{8,12}$ ), 2,33 (s, 6H,  $\text{H}_{13,14}$ ).
- RMN  $^{13}\text{C}$  /  $\text{CDCl}_3$  :  $\delta$  157,50 ( $\text{C}_6$ ), 157,22 ( $\text{C}_7$ ), 139,61 ( $\text{C}_{9,11}$ ), 129,70 ( $\text{C}_{2,4}$ ), 125,04 ( $\text{C}_{10}$ ), 123,02 ( $\text{C}_3$ ), 118,89 ( $\text{C}_{1,5}$ ), 116,67 ( $\text{C}_{8,12}$ ), 21,35 ( $\text{C}_{13}$ ).
- GC/MS : tr = 16,87 min, M/Z = 198, pureté = 98 %.
- Rf = 0,19 (éluant : hexane).

20

Exemple 3 : Arylation de composés nucléophiles carbonés :Exemple 3.1 :Synthèse du 2-phénylmalonate de diéthyle

25 Le mode opératoire général B (70 °C, 24 heures) a été suivi en utilisant 38 mg d'iodure cuivreux (0,2 mmol), 224  $\mu\text{L}$  d'iodobenzène (2 mmol), 607  $\mu\text{L}$  de malonate de diéthyle (4 mmol), 600 mg de tamis moléculaire 3 Å broyé et activé, 977 mg de carbonate de césium (3 mmol) et 1,2 mL d'acétonitrile.

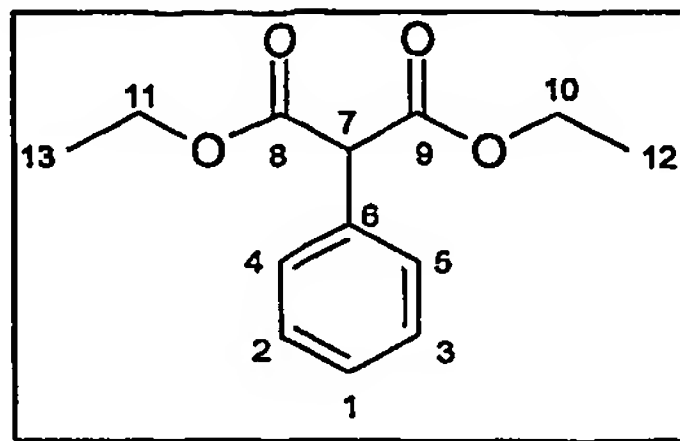
30 Le mélange réactionnel est neutralisé par 6 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N avant d'être filtré sur célite.

Le filtrat est extrait au dichlorométhane puis concentré sous pression réduite.

35 Le résidu obtenu a été directement purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane / dichlorométhane 100/0 à 80/20).

Le rendement obtenu est de 53 % (huile incolore).

Le composé obtenu répond à la formule suivante :

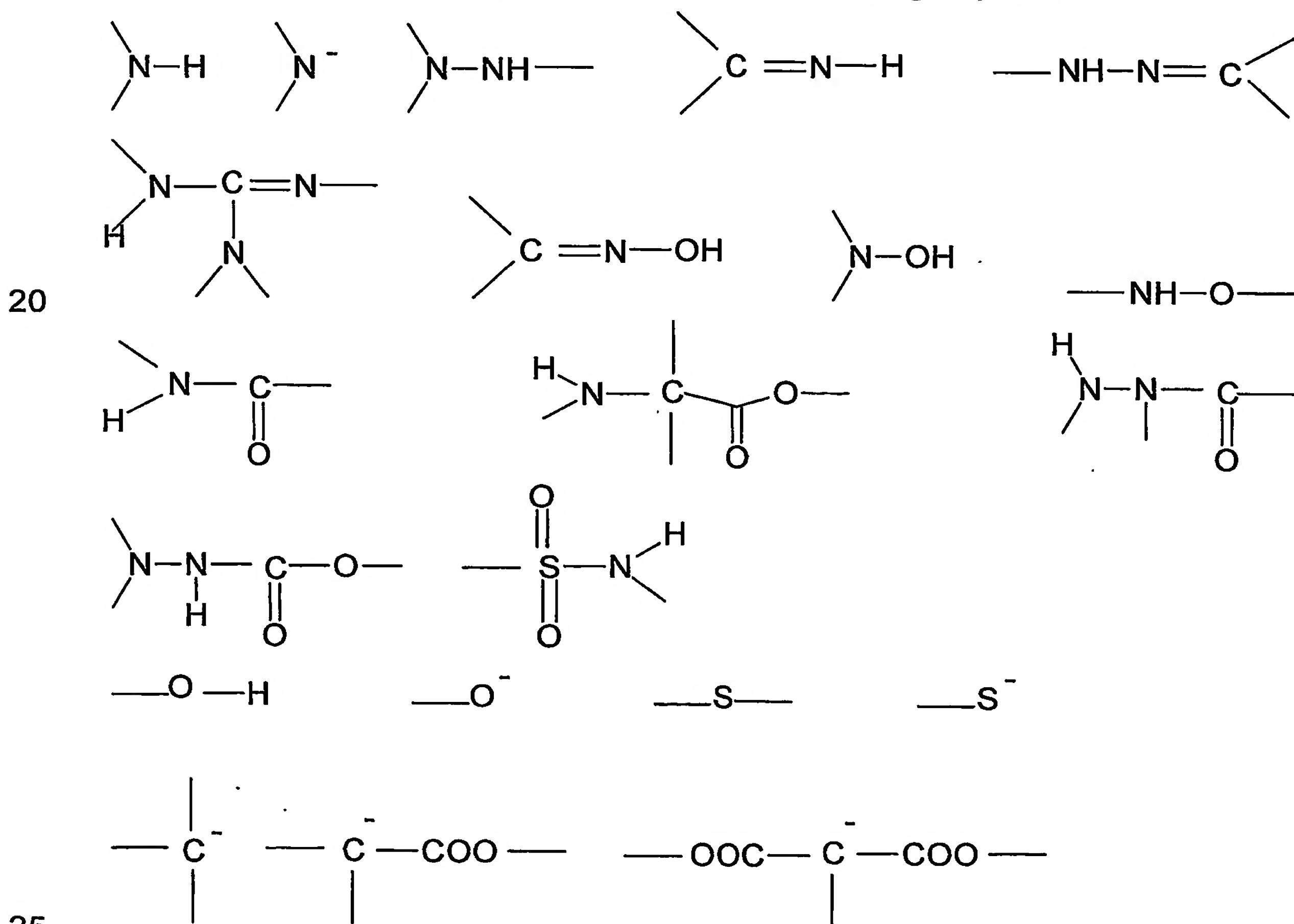


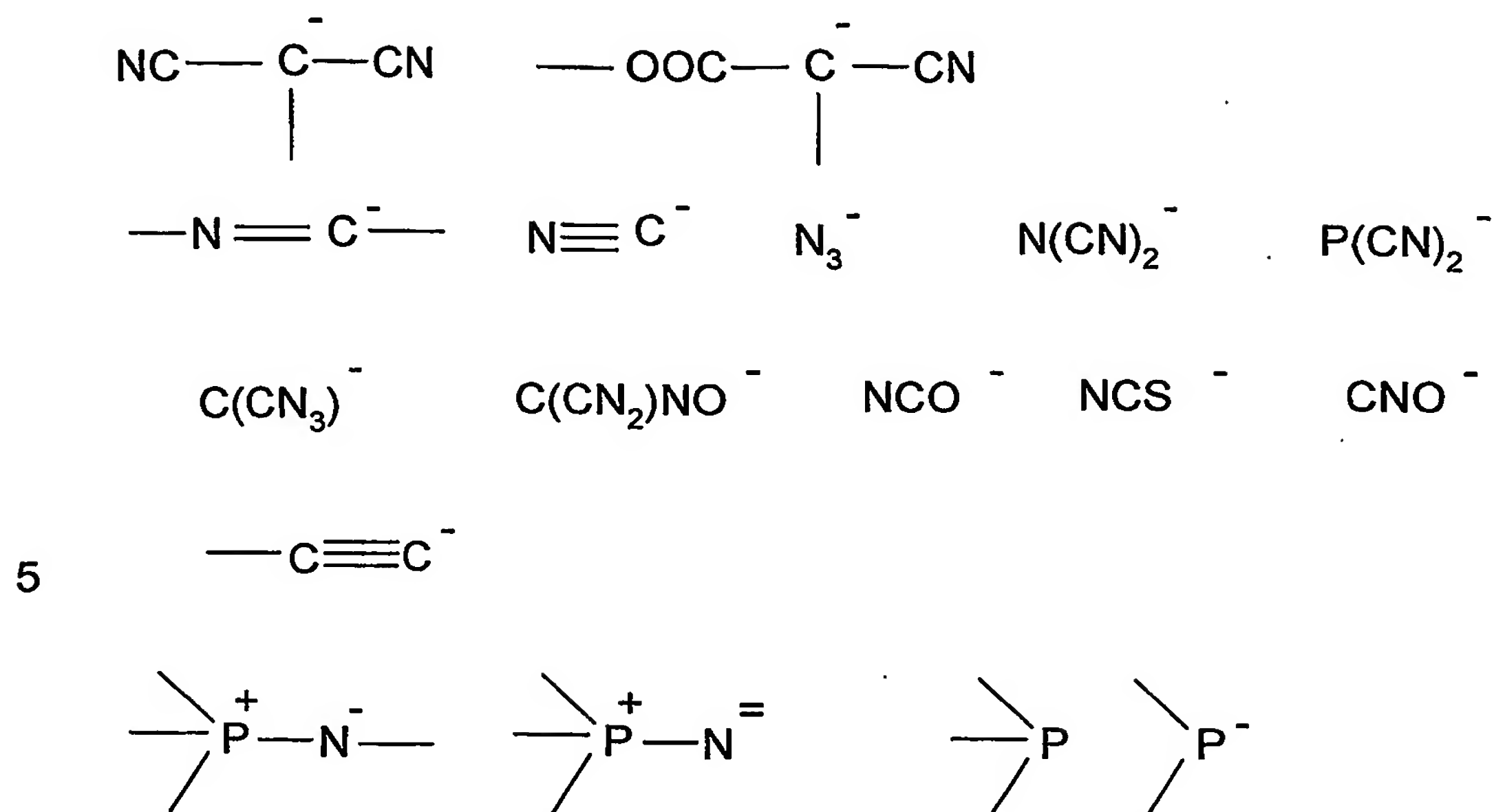
Les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - **RMN  $^1\text{H}$  /  $\text{CDCl}_3$**  :  $\delta$  7,32-7,42 (m, 5H,  $\text{H}_{1-5}$ ), 4,62 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4,22 (m, 4H,  $\text{H}_{10,11}$ ), 1,26 (t, 6H,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,1$  Hz,  $\text{H}_{12,13}$ ). Les protons de chaque fragment méthylène de la fonction ester sont diastéréotopiques et conduisent à l'obtention d'un massif du second ordre, qui n'a pas été analysé.
- 10 - **RMN  $^{13}\text{C}$  /  $\text{CDCl}_3$**  :  $\delta$  168,15 ( $\text{C}_{8,9}$ ), 132,86 ( $\text{C}_6$ ), 129,27 ( $\text{C}_{2,3}$ ), 128,58 ( $\text{C}_{4,5}$ ), 128,18 ( $\text{C}_1$ ), 61,77 ( $\text{C}_{11,12}$ ), 58,00 ( $\text{C}_7$ ), 14,00 ( $\text{C}_{12,13}$ ).
- **GC/MS** : tr = 16,77 min, M/Z = 236, pureté = 99 %.
- **Rf** = 0,27 (éluant : hexane / dichlorométhane 70/30).

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un atome de carbone ou un hétéroatome (HE) susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison C-C ou C-HE, en présence d'un catalyseur à base de cuivre et d'une base caractérisé par le fait que la réaction a lieu en l'absence d'un ligand et dans un solvant de type nitrile.
- 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome porteur d'un doublet libre qui peut comprendre ou non une charge, et de préférence un atome d'azote, d'oxygène, de soufre, de phosphore ou de carbone.
- 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome ou groupe suivant :

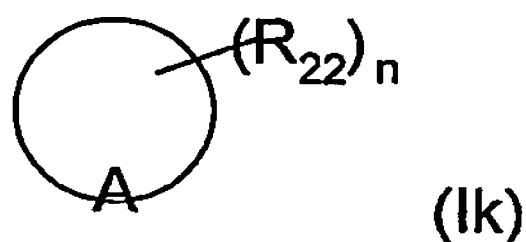




4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

5 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est une amine primaire ou secondaire ; une imine ; une oxime ; une hydroxylamine ; une hydrazine ; une hydrazone ; un amide ; un sulfoamide ; un dérivé de l'urée ; un amino-acide ; un dérivé hétérocyclique de préférence azoté et/ou soufré et/ou de phosphore.

6 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule (Ik) :

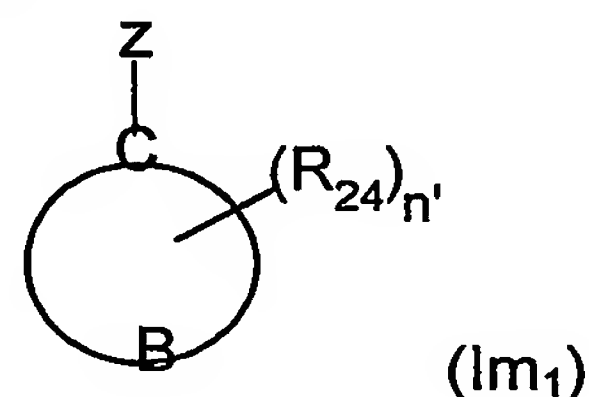
- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore,
- R<sub>22</sub>, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule (Ik) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, pyrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

8 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé de type alcool ou thiol, de préférence un composé de type hydroxy- ou thioaromatique.

10

9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans laquelle :

- 15 - B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,
- R<sub>24</sub> représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- Z représente un groupe de type OM<sub>1</sub> ou SM<sub>1</sub> dans lequel M<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin.
- 20 - n' est un nombre inférieur ou égal à 5.

10 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé hydrocarboné comprenant un carbone nucléophile de préférence un malonate, un cyanomalonate, un malodinitrile, un composé comprenant un anion cyanure ou son générateur, un acétylénure, un composé de type profène, un composé nucléophile comprenant un carbanion et dont le contre-ion est un métal, de préférence, le lithium, le sodium, le magnésium ou le zinc.

30

11 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un phosphore, une phosphine, un azayldiure de phosphonium, un azayliure de phosphonium.

35



12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé par le fait que le composé nucléophile est choisi parmi : le pyrazole, l'oxazolidin-2-one, le phénylsulfonamide, le 3,5-diméthylphénol, le malonate de diméthyle ou de diéthyle.

5

13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant Y est symbolisé par la formule (II) :



dans ladite formule (II) :

10

-  $R_0$  représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison située en position  $\alpha$  d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique porteur sur un cycle d'un groupe partant Y.

15

14 - Procédé selon la revendication 13 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) dans laquelle :

-  $R_0$  représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison en position  $\alpha$  du groupe partant ou un groupe hydrocarboné cyclique insaturé dont une insaturation porte le groupe partant,

20

-  $R_0$  représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -OSO<sub>2</sub>-R<sub>e</sub>, dans lequel R<sub>e</sub> est un groupe hydrocarboné.

25

15 - Procédé selon l'une des revendications 13 et 14 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) dans laquelle Y représente un atome de brome ou de chlore ou un ester sulfonique de formule -OSO<sub>2</sub>-R<sub>e</sub>, dans laquelle R<sub>e</sub> est un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle.

30

16 - Procédé selon l'une des revendications 13 à 15 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) et est choisi parmi les composés suivants :

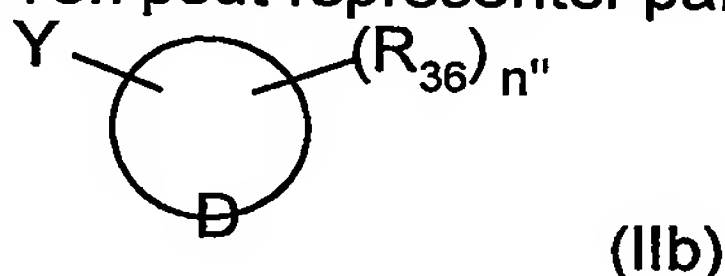
35

- (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IIa) :



**dans ladite formule (IIa) :**

- 10 -  $R_{33}$ ,  $R_{34}$  et  $R_{35}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que précités,
- 15 - Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,
- (2) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IIb) :



**dans laquelle :**

- 20
- D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
  - R<sub>36</sub>, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
  - Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
  - n'' représente le nombre de substituants sur le cycle.

25 17 - Procédé selon l'une des revendications 13 à 16 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II) est choisi parmi : le chlorure de vinyle, le bromure de vinyle, le  $\beta$ -bromostyrène, le  $\beta$ -chlorostyrène, le bromobenzène, l'iodobenzène, le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

30

18 - Procédé selon l'une des revendications 13 à 17 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II) est choisi parmi : le bromobenzène et l'iodobenzène.

35 19 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 18 caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une base.

20 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé par le fait que la base est choisie parmi : les carbonates, hydrogénocarbonates ou hydroxydes de métaux alcalins, de préférence de sodium, de potassium, de césium ou de métaux alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium ; les hydrures  
5 de métaux alcalins, de préférence l'hydruire de sodium ; les alcoolates de métaux alcalins, de préférence de sodium ou de potassium et plus préférentiellement au méthylate, éthylate ou tertibutylate de sodium ; les amines tertiaires.

21 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 20 caractérisé par le fait que la  
10 réaction a lieu en présence d'un solvant de type nitrile qui répond à la formule suivante :



dans ladite formule (III) :

-  $R_h$  représente un groupe hydrocarboné comprenant au moins un groupe  
15 nitrile, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

20

22 - Procédé selon la revendication 21 caractérisé par le fait que le solvant de type nitrile est choisi parmi : les nitriles aliphatiques ou aromatiques de préférence l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le pentanenitrile, le 2-méthylglutaronitrile, l'adiponitrile, le benzonitrile, les tolunitrile,  
25 le malonitrile, le 1,4-benzonitrile.

23 - Procédé selon la revendication 22 caractérisé par le fait que le solvant de type nitrile est l'acétonitrile.

30 24 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 23 caractérisé par le fait que la température de la réaction d'arylation ou de vinylation est située entre 0°C et 120°C, de préférence, entre 20°C et 100°C, et encore plus préférentiellement entre 25°C et 85°C.

35 25 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 24 caractérisé par le fait que le catalyseur au cuivre est choisi parmi : le bromure cuivreux, le bromure cuivrique, l'iodure cuivreux, le chlorure cuivreux, le chlorure cuivrique, le carbonate de cuivre (II) basique, le nitrate cuivreux, le nitrate cuivrique, le sulfate cuivreux, le

sulfate cuivrique, le sulfite cuivreux, l'oxyde cuivrique, l'oxyde cuivreux, l'acétate cuivreux, l'acétate cuivrique, le trifluorométhylsulfonate cuivrique, l'hydroxyde cuivrique, le méthylate de cuivre (I), le méthylate de cuivre (II), le méthylate chlorocuvrique de formule  $\text{ClCuOCH}_3$ .

5

26 - Procédé selon la revendication 25 caractérisé par le fait que le catalyseur au cuivre est choisi parmi le chlorure ou le bromure ou iodure cuivreux ou cuivrique et l'oxyde cuivreux ou cuivrique.

10 27 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 26 caractérisé par le fait que le catalyseur est l'iodure cuivreux.

15 28 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la quantité de catalyseur mise en oeuvre exprimée par le rapport molaire entre le nombre de moles de catalyseur au cuivre exprimé en cuivre et le nombre de moles de composé porteur du groupe partant varie entre 0,001 et 0,2, de préférence entre 0,01 et 0,1.

20 29 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la quantité de solvant de type nitrile à mettre en oeuvre est déterminée de telle sorte que la concentration du composé porteur du groupe partant dans le solvant organique est comprise entre 0,5 et 2 mol/litre de solvant organique.